

総 説（教授就任記念講演）

サイエンスを基盤とする臨床薬剤業務の実践

石 澤 啓 介^{1,2)}

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬剤学分野

²⁾徳島大学病院薬剤部

（平成28年3月10日受付）（平成28年3月22日受理）

はじめに

近年の医療制度を取り巻く急速な環境変化に対して、医療従事者は適切かつ柔軟に対応することが求められている。徳島大学病院では早期から全病棟に病棟専任薬剤師を配置しており、薬剤師が服薬指導、服薬支援、薬に関する相談応需を行っている。また調剤、医薬品情報管理、薬物血中濃度測定・解析に加えて、栄養サポートチーム、感染制御チーム等にも徳島大学病院薬剤師は積極的に参画している。

また、当分野は薬学的見地からウェットとドライの両側面で研究に取り組んでいる。ウェットの研究は、心腎血管疾患をターゲットとしたドラッグ・リポジショニングに着目し、細胞・動物レベルで安全性や有効性の評価を行っている。ドライの研究は、臨床で問題となる副作用発現のリスク因子を解析することで、エビデンスに基づく最適かつ安全な薬物療法の提案に役立てている。

本稿ではサイエンスを基盤とする臨床薬剤業務の実践に向けた当分野の取り組みについて紹介する。

薬剤業務の変遷

薬剤師を取り巻く環境は、急速に変化を遂げてきた。昭和63年に入院調剤技術基本料が新設されたことをきっかけに、病院薬剤師の業務は外来調剤から入院患者を対象としたクリニカル・ファーマシー業務へと大きく変化

した。平成4年には医療法第1条の2の中で、「薬剤師は医療の担い手」と明記された。その後、入院調剤技術基本料は薬剤管理指導料と名前を変え、薬剤師の病棟での活動は患者のみならず他の医療スタッフからもその重要性が再認識された。この変革期の中で、薬剤師に最も大きなインパクトを与えた出来事として、平成22年の厚生労働省医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」があげられる（表1）。本通知により、チーム医療において薬剤の専門家である薬剤師が主体的に薬物療法に参加することは、医療の質向上および医療安全確保の観点から非常に有益であることが示された。さらに平成24年には特掲診療料ではなく基本診療料として病棟薬剤業務実施加算が新設されたこ

表1 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について

- 近年、医療技術の進展とともに薬物療法が高度化しているため、医療の質の向上及び医療安全の確保の観点から、チーム医療において薬剤の専門家である薬剤師が主体的に薬物療法に参加することが非常に有益である。
- 薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコルに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること。
- 薬剤選択、投与量、投与方法、投与期間等について、医師に対し、積極的に処方提案すること。
- 薬物の血中濃度や副作用のモニタリング等に基づき、副作用の発現状況や有効性の確認を行うとともに、医師に対し、必要に応じて薬剤の変更等を提案すること。
- 入院患者の持参薬の内容を確認した上で、医師に対し、服薬計画を提案するなど、当該患者に対する薬学的管理を行うこと。

平成22年4月30日 厚生労働省医政局長通知より抜粋

とにより、病棟における薬剤師の役割と責任がより明確になった。

エビデンスを創出する薬剤業務の実践

薬剤業務の目標は「安全かつ有効な薬物療法を提供すること」であり、われわれは薬剤業務の効率化や副作用の軽減を目的とした臨床研究を実施し報告している¹⁻⁵⁾。その中から以下の2つの臨床研究について紹介したい。

1) 抗 MRSA 薬を用いた薬物療法における薬剤師介入の有用性

抗 MRSA 薬を適正に使用するためには、治療薬物モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring: TDM) の施行が必要である⁶⁾。徳島大学病院細胞治療センターでは、抗 MRSA 薬の血中濃度測定のための検査オーダーを薬剤師が代行入力することを規定したプロトコルを作成し、本プロトコルに基づいた薬物治療管理 (Protocol-Based Pharmacotherapy Management: PBPM) を行っている。また薬剤師や感染症専門医等から構成された antimicrobial stewardship team (AST) を結成し、細胞治療センターにおいて抗 MRSA 薬を使用した症例に対して AST による介入を行っている。これらの介入により、抗 MRSA 薬の血中濃度が有効域に達した症例の割合は55%から74%に有意に上昇した⁴⁾。疾患別における入院日数は、白血病患者では介入による効果は認められなかったが、悪性リンパ腫患者の入院日数は22.6日短縮した (図1)⁴⁾。さらに、PBPM および AST による医療経済効果を解析した結果、入院日数短縮により約2,880万円の医療費削減が推算される (図1) とともに、抗菌薬 (注射製剤) に係る費用は約450万円削減された (表2)。本研究結果から、PBPM と AST の介入は抗 MRSA 薬を用いた治療において良好な臨床的アウトカムを示すのみならず、経済的アウトカムにも貢献することが明らかになった。

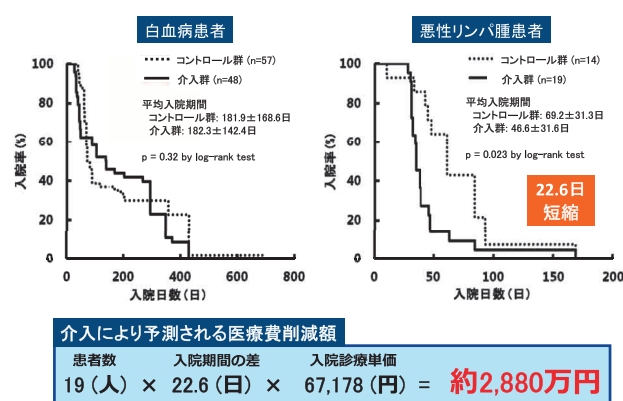


図1 疾患別における入院日数の比較 (文献4より改変)

表2 薬剤師の介入による各種抗菌薬の薬剤費削減効果額

	非介入群 (円)	介入群 (円)	介入による削減額 (円)
Cephalosporin			
Cefepime	1,789,920	3,186,810	-1,396,890
Cefozopran	443,400	520,256	-76,856
Penicillin			
Piperacillin/Tazobactam	4,144,793	2,342,507	1,802,286
Carbapenem			
Meropenem	4,123,548	4,718,142	-594,594
Doripenem	2,113,638	2,165,184	-51,546
Biapenem	1,044,300	313,290	731,010
Quinolone			
Levofloxacin	223,692	314,234	-90,542
小計	13,883,291	13,560,423	322,868
Anti-MRSA drugs			
Vancomycin	3,417,921	4,803,643	-1,385,722
Teicoplanin	2,956,781	3,810,704	-853,923
Arbekacin	1,563,428	1,086,844	476,584
Linezolid	7,147,158	1,226,751	5,920,407
小計	15,085,288	10,927,942	4,157,346
合計	28,968,579	24,488,365	4,480,214

2) ペメトレキセドによる発疹に対するステロイドの有効性と至適投与量の解析

薬酸代謝拮抗薬であるペメトレキセド (PEM) は、悪性胸膜中皮腫および非小細胞肺癌に対して使用される^{7,8)}。PEM の投与により高頻度に発疹が発現するため、外国臨床試験の用法・用量を参考としてデキサメタゾン (DEX) を 8 mg/日、3日間投与することが推奨されて

いる⁹⁻¹¹⁾が、ステロイドの至適投与量は明らかでない。そこでわれわれは、徳島大学病院呼吸器膠原病内科で初回 PEM 治療を受けた患者78人を対象としてレトロスペクティブスタディを行った。PEM 投与後、2 および3 日目にステロイド1.5mg/日以上 (DEX 換算量) を投与された患者では発疹の発現頻度が有意に低下していることが確認された³⁾。さらに発疹の発現頻度に対するステロイド投与量について検討した結果、ステロイド1.5mg 未満群, 1.5mg 以上かつ 6 mg 未満群, 6 mg 以上群において、それぞれ39.4%, 17.1%, 16.7%を示し、ステロイド増量による発疹予防効果の増強は認められなかった³⁾。本研究結果より、PEM 治療時は発疹予防目的として、全患者に対して2 および3 日目に DEX 投与を検討すべきであり、その投与量は1.5mg/日以上が必要であるが、高用量のステロイドは必要ないことが示唆された。

心腎血管疾患を標的とする薬理学的研究

近年、ドラッグリポジショニング (DR) という概念がクローズアップされている¹²⁾。DR とは、臨床で 사용되는既存薬剤の新しい薬理作用を探索し、その薬を他疾患の治療薬として開発する創薬戦略のことを示す。DR の研究では既存の医薬品を用いるため、治験において重大な有害事象の発現リスクが軽減できる、既存薬剤の安全性等に関する基礎データが利用できる等のメリットがある。

われわれも新たな心腎血管病治療薬の開発を目的として、ユニークな酸化ストレス制御機構を持つ薬物に焦点を当てた探索研究を行っている。既に臨床で使用されているニフェジピンの光分解物であるニトロソニフェジピン (NO-NIF) は、その化学的性質がこれまでの抗酸化薬とは全く異なり、細胞膜の不飽和脂肪酸と反応して NO-NIF ラジカルを生成してラジカル消去活性を呈することを明らかにした¹³⁾。さらに NO-NIF は、酸化ストレスによる血管内皮細胞障害を抑制すること¹⁴⁾、L-NAME

慢性投与ラットの血管内皮機能を改善すること¹⁵⁾を報告した。また NO-NIF は Ang II 誘発血管リモデリングを抑制すること¹⁶⁾、糖尿病モデルマウスの腎症進展を抑制すること¹⁷⁾を明らかにし、オリジナリティの高い医薬品素材として特許2件を取得している (図2)。

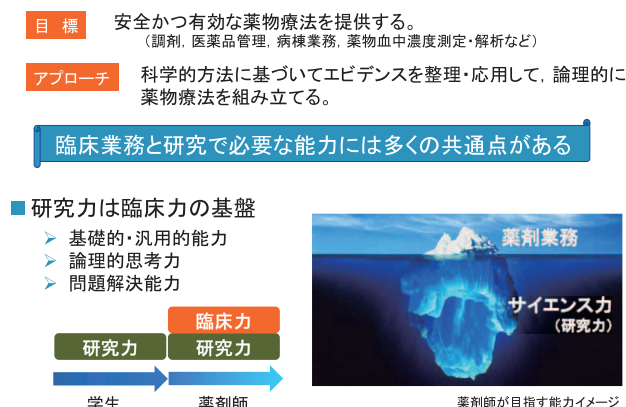


図2 薬剤業務の基盤となる研究力

おわりに

合理的な薬剤業務を実践するには、科学的方法に基づいてエビデンスを整理・応用して、論理的に薬物療法を組み立てる能力が必要である。薬剤業務と研究に必要な能力には多くの共通点があり、研究力は臨床力の基盤になると考える。学生は研究を行う過程で、「基礎的・汎用的能力」、「論理的思考力」、「問題解決能力」を養うことができる。その後、研究キャリアを存分に発揮することで、臨床においてサイエンスに基づいた臨床薬剤業務を実践することができると考えられる (図3)。

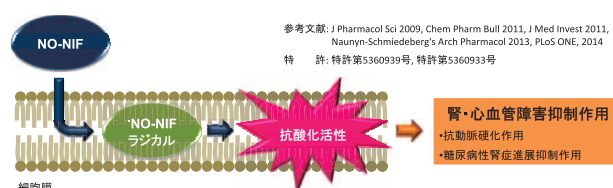


図3 NO-NIF の薬理作用

参考文献: J Pharmacol Sci 2009, Chem Pharm Bull 2011, J Med Invest 2011, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2013, PLoS ONE, 2014
特 許: 特許第5360939号, 特許第5360933号

今後も日々変化し続ける薬剤業務の変化と拡大に柔軟に対応し、薬剤師が薬のプロフェッショナルリズムを持ってチーム医療に貢献することが期待される。

文 献

- 1) Sakurada, T., Kakiuchi, S., Tajima, S., Horinouchi, Y., *et al.*: Characteristics and risk factors of interstitial lung disease induced by chemotherapy for lung cancer. *Ann. Pharmacother.*, **49**: 398-404, 2015
- 2) Maeda, K., Katashima, R., Ishizawa, K., Yanagawa, H.: Japanese physicians' views on drug post-marketing surveillance. *J. Clin. Med. Res.*, **7**: 956-960, 2015
- 3) Sakurada, T., Kakiuchi, S., Tajima, S., Horinouchi, Y., *et al.*: Pemetrexed-induced rash may be prevented by supplementary corticosteroids. *Biol. Pharm. Bull.*, **38**: 1752-1756, 2015
- 4) Okada, N., Fushitani, S., Azuma, M., Nakamura, S., *et al.*: Clinical evaluation of pharmacist interventions in patients treated with anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* agents in a hematological ward. *Biol. Pharm. Bull.*, **39**: 295-300, 2016
- 5) Okada, N., Watanabe, H., Kagami, S., Ishizawa, K.: Ifosfamide and etoposide chemotherapy may interact with warfarin, enhancing the warfarin-induced anticoagulant response. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **54**: 58-61, 2016
- 6) Begg, E. J., Atkinson, H. C., Jeffery, G. M., Taylor, N. W.: Individualised aminoglycoside dosage based on pharmacokinetic analysis is superior to dosage based on physician intuition at achieving target plasma drug concentrations. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **28**: 137-141, 1989
- 7) Shih, C., Habeck, L. L., Mendelsohn, L. G., Chen, V. J., *et al.*: Multiple folate enzyme inhibition: mechanism of a novel pyrrolopyrimidine-based antifolate LY231514 (MTA). *Adv. Enzyme Regul.*, **38**: 135-152, 1998
- 8) Taylor, E. C., Patel, H. H.: Synthesis of pyrazolo [3, 4-*d*] pyrimidine analogues of the potent antitumor agent *N*-[4-[2-(2-amino-4(3*H*)-oxo-7*H*-pyrrolo [2, 3-*d*] pyrimidin-5-yl) ethyl] benzoyl]-L-glutamic acid (LY231514). *Tetrahedron*, **48**: 8089-8100, 1992
- 9) Rusthoven, J. J., Eisenhauer, E., Butts, C., Gregg, R., *et al.*: Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.*, **17**: 1194, 1999
- 10) Cripps, C., Burnell, M., Jolivet, J., Batist, G., *et al.*: Eisenhauer EA. Phase II study of first-line LY231514 (multi-targeted antifolate) in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer: an NCIC Clinical Trials Group study. *Ann. Oncol.*, **10**: 1175-1179, 1999
- 11) Rinaldi, D. A., Kuhn, J. G., Burris, H. A., Dorr, F. A., *et al.*: A phase I evaluation of multitargeted antifolate (MTA, LY231514), administered every 21 days, utilizing the modified continual reassessment method for dose escalation. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **44**: 372-380, 1999
- 12) Schubert, C.: Matchmaking service links up researchers to wallflower drugs. *Nat. Med.*, **16**: 7, 2010
- 13) Horinouchi, Y., Tsuchiya, K., Taoka, C., Tajima, S., *et al.*: Antioxidant effects of photodegradation product of nifedipine. *Chem. Pharm. Bull.*, **59**: 208-214, 2011
- 14) Fukuhara, Y., Tsuchiya, K., Horinouchi, Y., Tajima, S., *et al.*: Protective effect of photodegradation product of nifedipine against tumor necrosis factor

- alpha-induced oxidative stress in human glomerular endothelial cells. J. Med. Invest., **58** : 118-126, 2011
- 15) Ishizawa, K., Yamaguchi, K., Horinouchi, Y., Fukuhara, Y., *et al.*: Drug discovery for overcoming chronic kidney disease (CKD) : Development of drugs on endothelial cell protection for overcoming CKD. J. Pharmacol. Sci., **109** : 14-19, 2009
- 16) Sakurada, T., Ishizawa, K., Imanishi, M., Izawa-Ishizawa, Y., *et al.*: Nitrosonifedipine ameliorates angiotensin II-induced vascular remodeling via anti-oxidative effects. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., **386** : 29-39, 2013
- 17) Ishizawa, K., Izawa-Ishizawa, Y., Yamano, N., Urushihara, M., *et al.*: Nitrosonifedipine ameliorates the progression of type 2 diabetic nephropathy by exerting antioxidative effects. PLoS One, **9** : e86335, 2014

Science-based practice of clinical pharmacy services

Keisuke Ishizawa^{1,2)}

¹⁾*Department of Clinical Pharmacy, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Pharmacy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

In the rapidly changing healthcare environment in recent years, appropriate and flexible response is required for health professionals including physicians, nurse and pharmacists. At Tokushima University Hospital, dedicated ward pharmacists have been allocated to every ward, providing instruction on the use of drugs, medication support, and counseling on medication, which has contributed to improved outcome of patients. In addition to their tasks such as drug dispensing, drug information management, and measurement and analyses of blood drug concentration, the pharmacists also positively collaborate as part of a nutrition support team, an infection control team, and other activities in the hospital. Rational pharmacy practice requires the ability to organize and apply evidence on a scientific basis to logically design drug therapy. In our department, we promote both clinical and basic research focused on the management of adverse effects and drug repositioning to achieve science-based pharmacy practice. Both pharmacy service and research require similar abilities; research ability, such as capacity to think logically and problem resolution skill, is considered to be a basis for clinical competence. Pharmacists are expected to continuously deal flexibly with ever changing and expanding pharmacy services, and to contribute to team-based health care, by putting science-based clinical pharmacy services into practice.

Key words : pharmacy, clinical study, basic study, management of adverse effects, drug repositioning